

**ETUDE D'UN CAS DE MALFORMATION
OCULOFACIALE COMPLEXE**

THESE

présentée à la Faculté de médecine
de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de docteur en médecine dentaire

par

Philippe SALAMIN

de

ST - LUC (Valais)

Thèse No 334

GENEVE

**Editions H. Riedweg
1977**

**ETUDE D'UN CAS DE MALFORMATION
OCULOFACIALE COMPLEXE**

THESE

présentée à la Faculté de médecine
de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de docteur en médecine dentaire

par

Philippe SALAMIN

de

ST - LUC (Valais)

Thèse No 334

GENEVE

**Editions H. Riedweg
1977**

La Faculté de Médecine, sur le préavis de Monsieur le professeur Antoine Cuendet autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre par là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 22 août 1977

Le Doyen :

Marcel Jenny

Thèse No 334.



A ma femme

A ma tante

*Mes remerciements à Monsieur le professeur Cuendet pour l'aide
et les conseils qu'il m'a apportés à l'élaboration de ce travail,
ainsi qu'aux secrétaires qui y ont participé.*

INTRODUCTION

Parmi toutes les affections malformatives de l'enfant, le bec-de-lièvre, associé ou non à une fente palatine, occupe une place importante, tant par sa haute fréquence dans la population (1/800) que par le grand nombre d'autres affections congénitales auxquelles il est associé.

A son sujet, de multiples publications ont fait état de lésions concomitantes, fait naître de nombreux syndromes, et suggéré de nouvelles classifications basées sur les mécanismes étiopathogéniques.

De sa large statistique de fissures faciales, FOGH-ANDERSEN relève que, sur 3988 cas de fente faciale, 48 étaient des cas exceptionnels, confirmant ainsi la statistique de BURIAN, qui, sur 4000 cas recouvrant une période de 30 ans, classait dans cette catégorie 97 patients, soit environ 2 %.

Dans une publication récente, GORLIN établit un répertoire étendu des syndromes comportant des fissures faciales. Dans son introduction, il fait figurer les avertissements suivants :

- 1/ La fissure faciale est un élément apparaissant dans plus de cent syndromes.
- 2/ Plusieurs de ces syndromes montrent une hérédité liée à un seul gène, posant ainsi l'indication d'un conseil génétique.
- 3/ Dans les autres cas, l'association aléatoire d'un bec-de-lièvre permet de rassurer les parents.
- 4/ Il reste l'espoir que le nombre de cas d'associations malformatives permette de dégager de nouvelles entités de cette pathologie multiple et hétérogène.

Il semble pourtant que les très nombreux aspects de ces dysmorphogenèses ont empêché, dans la plupart des cas, une attribution définitive à un syndrome connu et, partant, encouragé la tentation d'en composer de nouveaux.

Notre cas personnel, observé à Genève, présente des anomalies rares mais connues, qu'on a renoncé, a priori, à considérer comme d'étiologie unique, donc à classer dans un syndrome unique aussi.

La discussion couvrira les associations de malformations importantes suivantes que présentait notre cas :

- anophtalmie unilatérale,
- agénésie de narine et de fosse nasale unilatérale,
- anomalies auriculaires,
- bec-de-lièvre et fente palatine,
- fusions costales bilatérales,
- anomalies des extrémités.

OBSERVATION PERSONNELLE

Milena S., fillette née le 19.2.1973.

Hospitalisée à Genève, le 20.8.1973.

Status à l'entrée :

Enfant de six mois, en bon état général.

Poids, 7 kgs, taille 62 cm (-1.5 DS)

P.C. 40 cm.

Fontanelle : 3 cm sur les sutures fronto-pariétales.

Biologie sanguine :

Ht 40 %

Hb 13,3 g.

Leucocytes 10.800

Urines : sans particularité.

Frottis de gorge : négatif.

Frottis nasal : staphylocoque doré résistant à la Pénicilline.

Antécédents personnels :

Fillette de six mois, d'origine italienne, née à terme, avec un poids de 2,800 g. Grossesse sans prise de médicaments, sans irradiation. On note une intoxication alimentaire aux champignons au 4me mois de gestation. Naissance en présentation céphalique avec provocation.

Antécédents familiaux :

Père de 30 ans, en bonne santé habituelle.

Mère de 26 ans, en bonne santé habituelle.

Frère de 4 ans, sans malformation.

L'anamnèse ne révèle aucune malformation connue, ni chez les parents, ni chez leurs descendants, ni de consanguinité.

Status céphalique

- Crâne : hyperbrachycéphale, asymétrique. Fontanelle ant. normotendue, 3 cm. de diamètre. Cheveux brun foncé, moites, léger hirsutisme. Implantation frontale en retrait, nuchale droite.

- F a c e :

- Oeil. Droit : fente palpébrale très rétrécie, avec colobome à l'angle nasal. Sécrétions purulentes.

Gauche : fente palpébrale horizontale, léger épicanthus. Conjonctives normalement hémisées, sclérotiques sans particularité, iris brun foncé. Cornée, pupille et réaction à la lumière normales.

- Nez : racine plate, élargie, absence de narine à droite, aplasie de la cloison et absence de fosse nasale à droite.

- Bouche : cheilopalatoschisis complet à gauche.

- Langue : sans particularité.

- Pharynx : sans particularité.

- Oreilles. Gauche : insertion basse, forme trapézoïde, hélix mal dessiné. Tragus et anti-tragus sans particularité. Lobule hypoplasique entièrement soudé. Conduit auditif étroit. Appendice préauriculaire à la racine de l'hélix.

Droite : oreille aplasiée, hélix mal dessiné. Conduit auditif étroit. Appendice préauriculaire. La fonction auditive semble normale.

- Cou : court et large; thyroïde non palpable. Nuque souple.

Examens complémentaires

Examen oculaire (sous anesthésie générale) :

- FOG sans particularité.
- Droit : cavité orbitaire hypotrophique. Présence d'un canal oblique avec fond arrondi qui pourrait être un vestige de l'oeil.

Examen radiologique :

- Crâne : face, profil, Worms : hypertélorisme; hypoplasie orbitaire droite; hypoplasie des os du nez et de la fosse nasale droite. Fente palatine.

Thorax : Thorax court, en bouclier, mamelons petits, latéralisés et hauts.

Palpation et auscultations cardiaque sans particularité.

Abdomen sans particularité.

Colonne vertébrale : fossette sacro-coccygienne.

Organes génitaux externes : de type féminin, avec asymétrie des grandes lèvres.

Examens complémentaires :

Radiographies du thorax, face : fusion des arcs postérieurs des côtes 5 et 6 à gauche et 3 et 4 à droite. Silhouette cardiaque un peu agrandie avec index cardiothoracique à 0.56.

UIV : sans particularité.

Bassin : angle acétabulaire de 15° des deux côtés,
angle iliaque 55° des deux côtés.

Extrémités

- Membres supérieurs : doigts fusiformes, ongles hyperconvexes. Eminence thénar et hypothénar hypertrophique. Gros pouce.

- Membres inférieurs : pieds en varus équin modéré. Gros 1er orteil, syndactylie cutanée du 2^{me} et du 3^{me} orteils, clinodactylie des orteils 3, 4, 5 des deux côtés. Ongles hyperconvexes.

Examens complémentaires :

Radiographies des mains : âge osseux retardé, amincissement des corticales.

Examen chromosomique : caryotype féminin normal.

Evaluation psychomotrice : à l'âge de 4 ans, la fillette montre un développement psychomoteur nettement retardé, correspondant à l'âge de 2 ans.

BEC-de-LIEVRE / FENTE PALATINE
 et MALFORMATIONS AURICULAIRES

Les malformations de l'oreille externe semblent relativement rares. Les statistiques les concernant varient considérablement cependant.

Sur plus de 4.000 cas examinés par WIECHMANN jusqu'en 1912, il n'est mentionné que 64 cas d'appendice auriculaire (1,5 o/oo). MAC COLLUM, en 1938, en avait recueilli 46 sur plus de 108.000 entrées (0,37 o/oo).

Les appendices auriculaires sont de petites formations cutanées, de taille variant d'une tête d'épingle à une cerise, sessiles ou pédiculés, uniques ou multiples, de consistance molle, dure ou élastique.

Leur localisation est uni- ou bilatérale (6 % des cas). Leur lieu d'élection est devant le tragus, sur le lobule ou le tragus plus rarement. Il semble que les appendices auriculaires peuvent apparaître sur une ligne s'étendant de la commissure des lèvres au tragus. Selon WIECHMANN, leur croissance se poursuit quelque temps après la naissance, puis s'arrête. Ces appendices, selon MILLER et MILLER, n'ont pas tendance à dégénérer. Histologiquement, ils sont constitués de tissu dermo-épidermique, kératinisé, comportant des annexes cutanées normales, ainsi que du tissu conjonctif normal. Leur pathogénèse n'est pas définitivement établie. VIRCHOW les considère comme des manifestations de troubles survenus dans le développement du premier arc branchial; Van DUYSE, comme des restes de brides amniotiques. Pour LANNELONGUE et MENARD, ce sont des "fibrochondromes" provenant des arcs embryonnaires. Enfin, MILLER et MILLER les considèrent comme des anomalies de développement des bourgeons qui constituent le pavillon. Quant au mode de transmission, il semble avoir été démontré par MILLER et MILLER dans leurs observations de respectivement 3 et 4 générations porteuses d'appendices auriculaires.

Les associations malformatives qui sont décrites avec les appendices auriculaires sont des troubles du développement de l'oreille externe, de la face ou du reste du corps. Cliniquement, les lésions sont du type :

- fistula auris congenita, atrésie du conduit auditif externe, aplasie ou hypoplasie du pavillon, absence ou réduction de l'hélix, pour l'oreille externe;
- dermoïde épibulbaire très fréquemment, au niveau de l'oeil (GOLDENHAR), microphthalmie, colobome palpébral ou iridien;
- fissure faciale, macrostomie, bec-de-lièvre, fente palatine, micrognathie, hypodontie, au niveau facial;
- pied bot congénital au niveau des extrémités (COLLOMB).

Les quelques cas rapportés, montrant des appendices auriculaires et des malformations associées au niveau buccal, sont ceux de Van DUYSE, en 1882, qui observe une voûte palatine en arche et des appendices, de COHEN, en 1924, dont l'association est identique, enfin de INOUE, en 1938, dont l'observation fait état d'appendices "auriculaires" à droite, d'un bec-de-lièvre et de fente palatine. Dans ce cadre associatif, nous mentionnerons encore deux cas de macrostomie avec appendices auriculaires, cités par PANAS, en 1894, et par Van der HOEVE, en 1939. Le cas de PAUFIQUE présentait aussi des appendices auriculaires et une voûte palatine ogivale, mais d'autres dysmorphies typiques l'ont fait entrer dans le cadre de la dysostose mandibulofaciale dont il sera question plus loin.

MOYSON publie le cas d'un enfant (cas No 6) atteint d'une asymétrie du maxillaire supérieur, avec malposition dentaire, et d'un appendice préauriculaire. Pourtant, l'intérêt de ce cas est constitué par les autres atteintes qui seront discutées avec leurs associations respectives. Notre cas personnel présentait des appendices auriculaires bilatéraux, ce qui constitue une condition rare, un bec-de-lièvre et une fente palatine. Mais les autres malformations, comme l'anophtalmie unilatérale et l'aplasie nasale, le font exclure des syndromes connus associant appendices et fissures faciales.

En ce qui concerne les dysmorphies du pavillon de l'oreille, elles peuvent se présenter comme de simples asymétries, des atrophies ou hypertrophies, ou une absence complète du pavillon.

Ces malformations sont généralement unilatérales, mais, selon PIEL, elles sont souvent révélatrices de troubles du développement de l'os sous-jacent, ou du même segment métamérique. En effet, la littérature mentionne plusieurs cas d'hypodéveloppement de la face du même côté que la malformation auriculaire (CHEATLE, Mc KENZIE, BOCK).

Récemment, BIXLER a rapporté le cas de deux soeurs qu'il fait entrer dans le cadre du syndrome "hypertelorism, microtia, facial clefting (HMC)".

La première présentait un hypertélorisme, une absence de la portion auriculaire dérivant du premier arc branchial (le tragus et l'anthélix), une absence du méat externe à gauche et une atrésie à droite, un bec-de-lièvre et une fente palatine complète à droite. L'autre souffrait des mêmes affections orales et auriculaires, et d'un hypertélorisme. La diminution des fonctions auditives était cliniquement évidente dans les deux cas. L'anamnèse familiale a révélé une haute incidence de malformations, n'atteignant cependant pas la sphère faciale, mais le coeur.

Dans le syndrome otopalatodigital (Dudding), il existe parfois des fentes palatines et une surdité; il n'est jamais fait mention de dysplasies de l'oreille externe.

La présence concomitante de bec-de-lièvre et/ou de fente palatine et de déformation du pavillon de l'oreille fait partie d'un syndrome rare, autosomal récessif, décrit par FREIRE-MAIA en 1970. La fréquence est plus élevée et l'association plus constante dans le syndrome de MECKEL décrit par OPITZ et HOWE en 1969. Ses caractéristiques, intéressantes pour nous (microphthalmie et arhinencéphalie), nous le feront reprendre plus loin.

Les dysmorphies du pavillon, et une surdité de conduction, font partie de la cryptophtalmie dans la forme complète, qui comporte un bec-de-lièvre et/ou une fente palatine dans 10 % des cas.

Les deux variantes d'un même syndrome, d'après GORLIN, la macrostomie hémifaciale et le syndrome oculoauriculo-vertébral de GOLDENHAR associent des hypoplasies du pavillon, des surdités de conduction (30 % des cas), des appendices auriculaires et des becs-de-lièvre et/ou des fentes palatines (7 %).

Enfin, les maladies chromosomiques par excès ou défaut de matériel génétique présentent une telle variété de lésions, parmi lesquelles des fissures faciales et des lésions auriculaires, qu'elles font évidemment partie de cette énumération.

Dans cette dernière catégorie, il est intéressant de citer le syndrome de Meckel, dont GORLIN pense qu'un bon nombre sont des cas de trisomie 13. Il comprend une microphthalmie, une microcéphalie, des déformations du pavillon, des becs-de-lièvre et fentes palatines et polydactylie, comme déjà décrit plus haut.

BEC-de-LIEVRE / FENTE PALATINE et MALFORMATIONS OCULAIRES

En rappel, les malformations oculaires que présentait notre cas étaient :

- anophtalmie droite,
- hypoplasie de la cavité orbitaire droite,
- colobome palpébral droit,
- hypertélorisme.

Si la présence d'anomalies palpébrales est relativement fréquente, en association ou non avec d'autres malformations, les dysgénésies du bulbe sont rencontrées plus rarement et présentent des degrés de gravité très étendus, allant de la myopie simple, du décollement de la rétine, du colobome iridien à l'agénésie totale.

La vésicule optique primitive se différencie tôt, dès la 4^{me} semaine (5 mm) et se trouve isolée à la 6^{me} semaine. Les bourgeons palpébraux, dérivés des bourgeons faciaux, apparaissent durant le deuxième mois, au stade 16 mm, et fusionnent au 3^{me} mois (35 mm).

Dans son observation d'un cas de dysostose mandibulo-faciale associé à une atrophie optique congénitale, CERNEA écrit : "L'association malformative de l'oeil ou de ses annexes avec une anomalie dans le développement du massif facial se rencontre fréquemment en clinique".

Un de ces aspects cliniques a été bien défini par FRANCESCHETTI et ZWAHLEN dans leur description de la dysostose mandibulofaciale : aplasie maxillaire, obliquité des fentes palpébrales, colobome palpébral et anomalies du tiers inférieur de la face. Cependant, le bec-de-lièvre ou la fente palatine n'en est pas une caractéristique et le cas de CERNEA ne présentait qu'un palais ogival en association avec la dysostose, compliquée d'une

atrophie optique droite. Cet auteur précisait en outre, qu'entre les dysostoses crâniofaciales et les syndromes du premier arc branchial, il n'y a pas de délimitation nette, et que dans les dysostoses mandibulofaciales il existe souvent une participation crânienne et vertébrale déterminée par le moment d'action du facteur pathogène sur l'embryon.

Pour MOYSON, il entre dans le cadre de la malformation originellement décrite par TREACHER-COLLINS en 1900, et désignée par FRANCESCHETTI et ZWAHLEN sous le nom de dysostose mandibulofaciale, un grand nombre de lésions associées, non typiques du syndrome, parmi lesquelles les fentes palatines et les becs-de-lièvre, l'hypertélorisme, les dermoïdes épibulbaires. ROBBINS (in F. MOYSON), décrit aussi des malformations pulmonaires, avec stridor laryngé, et squelettiques (fusions vertébrales) qui nous intéressent. Expérimentalement, DEGENHARDT, cité par MOYSON, a provoqué chez la lapine gestante une anoxie qui a abouti à des malformations maxillaires, oculaires et vertébrales, ce qui suggérerait une pathogénie vasculaire.

Dans notre cas, il semble légitime de considérer l'hypoplasie orbitaire comme une lésion secondaire à l'anophtalmie. Les causes d'hypoplasie orbitaire ne seront donc pas considérées. Signalons cependant le sous-développement orbitaire primaire dans un syndrome qui nous concerne, la dysostose mandibulofaciale.

Les malformations palpébrales (ankyloblépharon ou colobome) semblent souvent liées à des malformations du bulbe, ces dernières empêchant la fusion des bourgeons palpébraux ou empêchant leur disjonction. Quant à l'anophtalmie, elle est une condition si rare que son association avec un bec-de-lièvre ou une fente palatine ne permet aucune étude statistique de sa fréquence.

Dans la revue des syndromes de fissure faciale de GORLIN, on peut relever les anomalies multiples suivantes :

- Ankyloblépharon et bec-de-lièvre/fente palatine, mais sans présence connue de malformation du bulbe oculaire. La lésion est congénitale.
- Myopie congénitale grave avec décollement rétinien consécutif, arthropathies et anomalies vertébrales, présence en outre, de fentes palatines dans quelques cas. Cette affection rare a été décrite par STICKLER et coll. en 1965.
- Le syndrome de décollement rétinien, myopie et fentes palatines décrit par DELANEY et coll. pourrait représenter une expression incomplète du syndrome ci-dessus, mais l'absence de malformations osseuses, dans les cas décrits par COHEN, KNOBLOCH et GORLIN, en ferait une entité à part.
- Dystopia canthorum lateralis, synophrysme, hypoplasie des ailes du nez (syndrome de Waardenburg) avec association de fentes palatines et becs-de-lièvre dans une proportion dépassant la normale.
- Syndrome de Wilderwank (cervico-oculo-acoustique) comprenant une surdité, une paralysie et une rétraction du bulbe, et l'anomalie de Klippel-Feil (fusion des vertèbres cervicales, cou court, limitation des mouvements de la tête, implantation basse des cheveux sur la nuque). La fréquence des becs-de-lièvre et des fentes palatines dans le Klippel-Feil est élevée.
- Syndrome de Meckel, ou association de microcéphalie, microphthalmie, anomalies de l'oreille, becs-de-lièvre et/ou fentes palatines (OPTIZ, HOWE).

- Cryptophtalmia syndrome (cryptophtalmie, syndactylie, colobome des ailes du nez, implantation anormale des cheveux, parfois anomalies du pavillon. Dix pour cent de becs-de-lièvre ou fentes palatines).
- Becs-de-lièvre ou fentes palatines, hypertélorisme, microtie. Déjà discutée (BIXLER, CHRISTIAN, GORLIN).
- Association bec-de-lièvre/fente palatine, raccourcissement des membres, exophtalmie, cataracte, colobome palpébral interne, hypertélorisme et obliquité anti-mongoloïde (APPELT, GERKEN, LENZ).
- Syndrome oculo-auriculo-vertébral (GOLDENHAR). Déjà présenté, mais dont la lésion caractéristique est le dermoïde épibulbaire, et parfois un abaissement de la fente palpébrale du côté atteint, en association avec une macrostomie, non pas un bec-de-lièvre ou une fente palatine.
- Syndrome EEC (ectrodactyly, ectodermal dysplasy, clefting). Les lésions oculaires de ce syndrome sont essentiellement des ulcérations cornéennes consécutives aux malformations des annexes oculaires (glandes et canaux lacrymaux). Le bec-de-lièvre ou/et la fente palatine est une caractéristique du syndrome.
- Enfin, mentionnons que les hypoplasies du tiers moyen, l'arhinencéphalie, peuvent être la cause commune de malformations oculaires et de becs-de-lièvre ou fentes palatines, comme dans les cas suivants :
En 1965, CATI publie une observation personnelle d'un enfant de 7 mois présentant une protubérance à l'angle interne de l'oeil droit, un bec-de-lièvre à droite, une agénésie de la narine droite et un palais ogival parcouru par un canal débouchant dans le pharynx. De plus, on note un colobome palpébral supérieur droit, un colobome iridien et un colobome

choroïdien. L'oeil gauche est sans particularité. Cet auteur mentionne en outre les observations de KIRSCHMAYR (colobome iridien et choroïdien, et bec-de-lièvre et fente palatine), TENDLAU (idem) et PAPOLCY (proboscide de l'angle interne droit, anophtalmie droite, bec-de-lièvre et fente palatine, hypoplasie du tiers moyen).

Pour son cas personnel, il pose le diagnostic d'arhinencéphalie unilatérale avec bec-de-lièvre et malformation oculaire.

Dans la revue des cas de FOGH-ANDERSEN, il est mentionné que des lésions malformatives oculaires sont fréquemment rencontrées dans les becs-de-lièvre et les fentes palatines bilatéraux sévères, de même que des hypoplasies ou des aplasies du nez. Semblables lésions sont parfois le signe d'une trisomie 13-15 ou de l'arhinencéphalie.

Parmi les huit cas de MOYSON, le cas No 7 (P. RUTGER) présente de nombreuses similitudes avec S. Milena, et les mêmes problèmes diagnostiques : agénésie de l'oeil droit, colobome iridien gauche, malformations narinaires, imperforation choanale, malformation de l'oreille droite. Ces lésions concernant les premier et deuxième arcs branchiaux n'affectent pas la sphère buccale dont le développement, postérieur à celui de l'oeil, n'est pas entravé.

EIDELMANN présente un frère et une soeur (cas 2 et 3) qui avaient tous deux des malformations oculaires : hypertélorisme, microphthalmie, myopie, épaississement des plis épicanthaux, mais seul le frère était affecté d'un bec-de-lièvre et d'une fente palatine. L'anamnèse familiale est négative.

Dans la description d'un nouveau syndrome, COHEN fait part de son observation de trois cas qui avaient en commun :

- une obésité précoce,
- une hypotonie musculaire,
- des anomalies oculaires, orales et des membres.

Il est intéressant d'y retrouver un frère et une soeur avec une anamnèse familiale négative. Les lésions oculaires sont : une rétine tachetée, un strabisme, une myopie, une microphthalmie et un colobome. Les lésions orales sont peu graves : ectopies dentaires et palais arciforme. Par ses malformations multiples faciales, et sa rareté aussi, le cas de SCHWECKENDIEK, mérite attention et sera repris plus loin, en raison de la lésion majeure : une aplasie de la fosse nasale.

En association, ce patient présentait des malformations oculaires bilatérales et une fente palatine. Un examen oculaire complet révélait, à l'oeil droit, une pauvreté de vascularisation rétinienne et, à gauche, une sévère hypoplasie de la fente palpébrale et des annexes avec sténose du canal lacrymal, un colobome iridien et une aréflexie à la lumière.

Cités par SCHWECKENDIEK, plusieurs auteurs associent à l'aplasie nasale des malformations des bulbes oculaires, des paupières et des fentes palatines (STUPKA, KINDLER et KOEHN, RUDERT).

Dans sa description du syndrome oculodentodigital, GILLESPIE communique un cas (No 1) affecté d'un bec-de-lièvre et d'une fente palatine avec microphthalmie, hypoplasie orbitaire, myopie, épicanthus bilatéral, hypoplasie des annexes oculaires. L'anamnèse familiale est positive pour un bec-de-lièvre, une ésoptropie et une consanguinité. Une syndactylie bilatérale surajoutée le fait définitivement entrer dans ce syndrome. Pour DUGGAN et HASSARD, les conditions qui peuvent être associées à une microphthalmie représentent une liste de plus de vingt maladies, parmi lesquelles une fente palatine.

Une microphthalmie unilatérale, ou anophtalmie, une dysplasie du maxillaire supérieur, une malformation des crêtes alvéolaires et des malformations vertébrales sont les critères du syndrome oculo-vertébral de WEYERS et THIER. Parmi les raretés, signalons encore les associations de cryptophtalmie, avec, en

général, dysplasies graves du bulbe oculaire, malformations des extrémités, bec-de-lièvre et fente palatine (ZINN).

Enfin, le cas le plus pur, le seul décrit aussi, nous semble être celui rapporté par DANTAS. Sa description présentait une fillette de 15 jours, née à terme, sans complications, avec une anamnèse familiale négative. A l'examen, on découvre un bec-de-lièvre médian, ou bilatéral, accompagné d'une anophtalmie vraie, bilatérale, objectivée par un examen chirurgical.

Au terme de cette revue des associations malformatives de l'oeil et de la sphère buccale, il nous semble légitime de ne pas considérer cette association comme un critère diagnostique valable, sa présence étant relevée dans de si nombreux syndromes.

APLASIE DU TIERS MOYEN et BEC-de-LIEVRE / FENTE PALATINE

En se fondant sur les connaissances embryologiques des fosses nasales et de la cavité buccale, il est logique d'attendre une haute fréquence d'association malformative du tiers moyen facial et de fente palatine ou bec-de-lièvre.

En effet, comme l'a mentionné MOYSON, la mise en place des structures faciales définitives est d'une extrême complexité, avec la prolifération et la résorption de coulées tant mésenchymateuses qu'ectodermiques. STARK insiste sur l'importance des masses ectodermiques dans la réalisation de la partie centrale de la face. De ces masses vont dériver les narines, les fosses nasales, les choannes, provenant des placodes nasales, le sillon labial, la lame dentaire qui formera l'organe de l'émail. La mise en place de ces structures s'étend de la 4^{me} à la 7^{me} semaine.

En cas de défaut de migration, ou de quantité de tissu, on aura une fissure du palais primaire, unilatérale ou bilatérale, avec aplasie de l'aile du nez, malposition ou aplasie du cartilage de la cloison. Les degrés de malformation s'étendent de l'asymétrie narinaire banale à l'imperforation choanale ou l'agénésie totale.

Dans les exemples suivants, tous ces degrés seront considérés en gardant cependant en mémoire l'affection de l'enfant Milena S., soit une agénésie narinaire droite et absence de fosse nasale droite.

Tirées à nouveau du catalogue de GORLIN, les affections groupant, entre autres lésions, des dysplasies du tiers moyen et bec-de-lièvre et/ou fente palatine, sont :

- 1/ Le syndrome de Cervenka, affection autosomale dominante, comprenant des lésions oculaires, un aplatissement caractéristique du tiers moyen et une fente palatine.

- 2/ Le syndrome d'Apert, ou acrocéphalosyndactylie, dont le diagnostic est fondé sur un retard mental, une brachycéphalie, une syndactylie et un aspect facial typique avec aplasie du tiers moyen et hypoplasie du nez; la fréquence d'atteinte buccale est très haute, sous forme de fente palatine (37 %) et luvette bifide (42 %).
- 3/ Le syndrome de Waardenburg (vitiligo, mèche blanche, dystopia canthorum, synophrysme, aplasie des ailes du nez, surdité neurosensorielle), dans lequel cependant on ne rencontre que rarement des fissures labiales ou palatines.
- 4/ Parmi les affections autosomales récessives, celle connue sous le nom de syndrome de Larsen atteint les extrémités (os et parties molles) et la face, qui présente une aplasie de la crête nasale, et des bosses frontales. La moitié des cas ont, en sus, une fente palatine.
- 5/ La même proportion de fente palatine est retrouvée chez les enfants présentant le syndrome décrit par SMITH, LEMLI, OPITZ. La lésion nasale est cependant mineure, sous forme de malposition narinaire.
- 6/ Dans l'acception large du syndrome de Meckel qui, selon GORLIN, pourrait recouvrir en partie la trisomie 13 et le syndrome Smith, Lemli, Opitz, on décrit une microcéphalie, microphthalmie, arhinencéphalie, micrognathie, anomalie de l'oreille externe, des membres, et bec-de-lièvre et/ou fente palatine.
- 7/ Sous le nom de syndrome de cryptophtalmie et bec-de-lièvre ou fente palatine, décrit par SUGAR, IDE et WOLLSCHLAEGER, FRANCOIS, et SCHOENENBERG, on groupe un ensemble si complexe de malformations que des lésions nasales sous forme de colobome des ailes du nez et des becs-de-lièvre ou fentes palatines y figurent évidemment dans une proportion de 10 %.

- 8/ Lié au chromosome X, le syndrome otopalatodigital, déjà discuté, associe à une surdité neurosensorielle, une dysplasie osseuse généralisée, une face de boxeur et une fente palatine. La pneumatisation des os de la face est remarquablement pauvre.
 - 9/ L'hypoplasie des ailes du nez se rencontre aussi dans le syndrome orofaciodigital, qui montre une fente palatine dans 80 % des cas.
 - 10/ L'association la plus caricaturale est représentée par l'agénésie prémaxillaire, qui est une forme d'arhinencéphalie. Absence de cartilage et d'os du nez, absence de philtrum, hypertélorisme, parfois cyclopie et agénésie du SNC. Cette condition inclut toujours une béance médiane du maxillaire supérieur, qualifiée de "median pseudocleft". Plusieurs cas d'arhinencéphalie, d'agénésie prémaxillaire ou d'aplasie nasale, sont présentés, illustrés et utilisés par BAIBAK dans son étude des formes transitionnelles d'anomalies du tiers moyen. Il est aussi discuté des étiologies de ces défauts, et une distinction claire est faite entre la pathologie du bourgeon médian qui formera la ligne médiane, le philtrum y compris, et les bourgeons maxillaires, responsables chacun des deux lésions qui nous intéressent.
- Des cas semblables ont aussi fait l'objet d'une publication de FOGH-ANDERSEN qui établit la distinction entre les pseudo et les vraies fissures médianes. Pour l'auteur, le "vrai bec-de-lièvre" est celui du syndrome orodigitofacial, alors que le pseudo-médian est celui de l'agénésie prémaxillaire ou sa forme complète, l'arhinencéphalie. Dans sa série de 48 "rares clefts", 3 sont des syndromes orodigitofaciaux avec leur aplasie nasale, 4 présentaient des colobomes des ailes du nez, 4 un nez bifide, et un cas, une sévère agénésie narinaire unilatérale avec bec-de-lièvre et fente palatine bilatérale.

11/ Dans le grand syndrome de la dysostose orodigitofaciale, GORLIN et PSAUME incluent leurs nouveaux cas qui présentent, en plus de la triade classique : hyperplasie des freins de la langue, langue bifide, fente palatine, des lésions qui nous intéressent :

- hypoplasie des ailes du nez (15 cas sur 22),
- dystopia canthorum (10 cas sur 22).

Retenons aussi de ce travail que l'affection atteint essentiellement les enfants du sexe féminin, que plus de 6 % des cas de fente palatine chez les fillettes ont une langue bifide, que l'hypoplasie du nez, la dystopia canthorum et la fente palatine sont un ensemble très constant du syndrome. Radiologiquement, une de ses caractéristiques est un angle nasion-sellion-basion diminué.

12/ EIDELMANN étudie les caractéristiques qui permettraient de distinguer ce syndrome de celui de dysplasie oculodentodigitale. Dans ce dernier, on retrouve en effet une hypoplasie des ailes du nez et des lésions oculaires, mais pas de malformation des freins linguaux et de fente palatine. Cependant, les critères de distinction de ces deux syndromes nous semblent insuffisants, trop de signes communs, comme l'aplasie nasale ou la microphthalmie, en faisant partie. La présence ou non de fente palatine pourrait résoudre le problème de la classification, mais on connaît des cas de dysplasie oculodentodigitale avec des palais arciformes ou des fentes palatines (DUGGAN and HASSARD).

13/ Parmi le diagnostic différentiel de la double association malformative, citons le syndrome HMC de BIXLER, basé sur l'observation de deux soeurs atteintes d'un hypertélorisme, de microtie, d'un bec-de-lièvre et fente palatine, avec défauts structuraux de la pyramide nasale.

Pour terminer cette revue, quatre cas d'une remarquable pureté sémilogique. Deux sont décrits dans l'opuscule de

GIFFORD, les deux autres, respectivement par WICKE et SCHWECKENDIEK. Ce dernier rapporte le cas d'un enfant de 5 mois présentant une agénésie de la fosse nasale gauche. La rhinoscopie n'a pas permis de savoir si le septum était présent et déplacé, ou s'il faisait défaut. De plus, l'examen buccal révèle une fente palatine. Cet auteur passe en revue les huit aplasies totales du nez et les neuf aplasies unilatérales de la littérature.

Une aplasie unilatérale droite de la fosse nasale, avec cependant une narine en cul-de-sac, de quelques millimètres de diamètre, absence de septum, un épiphora à droite, un palais ogival dévié à gauche, telles étaient les constatations cliniques de WICKE.

Le cas de GIFFORD présentait une absence totale de fosses nasales. Le palais était à nouveau ogival, mais, en outre, on notait une microphthalmie gauche et un colobome iridien à droite. La lèvre supérieure était normale. La description du second cas était quasiment identique, mais faisait état de la présence d'une narine rudimentaire et en cul-de-sac à droite, et, sur le plan radiologique, d'une très faible pneumatisation sinusale. Dans les deux cas, le développement psychomoteur était satisfaisant.

Au terme de cette longue énumération, quelles conclusions tirer ? Vraisemblablement aucune, en attendant que l'embryologie et de nouveaux cas nous permettent de classer définitivement ces associations malformatives.

MALFORMATIONS AURICULAIRES ET OCULAIRES

Cette association a fait l'objet d'une thèse publiée en 1952, par GOLDENHAR, sous le titre original de : "Associations malformatives de l'oeil et de l'oreille".

Le cas personnel de GOLDENHAR présentait une petite tumeur épibulaire de 6 mm de diamètre sur l'oeil gauche, sans atteinte des annexes ni colobomes. L'oreille, du même côté, était rudimentaire, la partie antérieure de l'hélix hypoplasique, de même que le tragus, et le conduit auditif externe était sténosé, et on notait trois appendices auriculaires.

Parmi les trente cas de la littérature colligés dans cette thèse, présentant l'association dermoïde épibulbaire, appendices préauriculaires, on trouve : 10 cas de colobomes palpébraux surajoutés, 3 cas avec atteinte de l'iris et un cas de fibrochondrome cornéen.

En outre, plus de la moitié d'entre eux présentaient d'autres dysplasies faciales qui suggéraient que cette association était partie d'un autre syndrome que celui de Goldenhar, notamment la dysostose mandibulofaciale, le syndrome de Hallermann-Streiff, ou celui de Larsen.

A noter aussi la fréquence inhabituelle de localisation bilatérale de cette atteinte faciale (7 % pour les appendices auriculaires, selon WIECHMANN).

Rappelons que, d'après GORLIN :

- 1/ Le syndrome de Waardenburg peut avoir comme éléments diagnostiques : une surdité neurosensorielle et une dystopia canthorum.
- 2/ La dysostose mandibulo-faciale : une dysmorphie du pavillon, des colobomes palpébraux et malformations des annexes oculaires.
- 3/ Le syndrome de Meckel : microphthalmie sévère et anomalie du pavillon de l'oreille.

- 4/ La trisomie 13 : les signes du syndrome de Meckel.
- 5/ Dans le syndrome de cryptophtalmie, les lésions de l'oreille peuvent être multiples : sténose du conduit auditif externe, surdité de conduction, dysplasie du pavillon (BIXLER).
- 6/ Les cas présentés par HERRMANN et coll. associaient des malformations des extrémités à des lésions faciales, sous forme d'opacification de la cornée et du cristallin, de sclérotiques bleues et d'hypoplasies des cartilages du nez et des oreilles. Leur attribution au syndrome de pseudothalidomide est contestée par GORLIN.
- 7/ Dans la discussion de la macrostomie de l'hémiface, ce dernier suggère que le syndrome oculoauriculovertebral est une variante de la macrostomie. Un trouble vasculaire dans le territoire de l'artère stapédienne expliquerait les désordres consistant en l'aplasie d'une hémiface, malformation de l'oreille externe, anomalies oculaires sous forme de dermoïdes ou de colobomes palpébraux chez 60 % des sujets affectés d'un dermoïde.
- 8/ Enfin, parmi les déficits chromosomiques, la délétion du bras court du chromosome 4 peut aboutir à un hypertélorisme, un colobome iridien et des fistules préauriculaires.

La trisomie 13, déjà mentionnée, peut être suspectée en présence de lésions oculaires allant du colobome à l'anophtalmie, et de surdité. D'autres signes cependant font poser le diagnostic.

Ce répertoire peut se compléter des observations parues dans la littérature récente, dont nous avons déjà parfois profité au sujet d'autres associations.

Les cas de MOYSON, groupés sous le diagnostic de syndrome de Treacher-Collins, présentent respectivement :

Cas 1 : obliquité antimongoloïde des fentes palpébrales, colobomes palpébraux, hypoplasie malaire, dystrophie du pavillon de l'oreille, du côté droit.

Cas 2 : idem, mais lésions auriculaires bilatérales.

Cas 6 : sans diagnostic définitif, présente un fibrome pré-auriculaire associé à un hypertélorisme et ébauche de colobome palpébral.

Cas 7 : déjà décrit, associe une agénésie oculaire, un colobome iridien, une implantation anormale du lobule de l'oreille droite. On pose également le diagnostic de Treacher-Collins.

DUGGAN et HASSARD ont observé, dans une même famille, l'association de microphthalmie et de malformation de l'oreille externe, et pour laquelle le syndrome de Meyer-Schwickerath a été envisagé.

Dans la dysostose orodigitofaciale, qui comporte parfois des lésions oculaires, il n'est pas fait mention de dysmorphies de l'oreille externe, sauf dans le cas de EIDELMANN. Le système oculaire dans ce cas était normal.

Les deux autres patients (frère et soeur) du même auteur, pour lesquels on donne le diagnostic de dysplasie oculodentodigitale, présentent une microphthalmie et, seulement chez le frère, une surdité de conduction.

FOGH-ANDERSEN fait observer que, dans les cas sévères de fissures faciales obliques, l'oeil peut être atteint et qu'on observe parfois des appendices préauriculaires.

Enfin, le cas de dysostose mandibulofaciale de CERNEA était porteur de multiples malformations du système oculaire et de la sphère ORL, notamment de macrotie, d'hypoacousie et de sténose du conduit auditif externe.

On pourra conclure ici en remarquant la rareté relative de l'association étudiée. Il faut cependant penser que des formes frustes, infracliniques ou tardives de malformations de l'oreille ont échappé aux observateurs; d'autre part, que les critères de normalité d'un pavillon de l'oreille sont du ressort de l'interprétation individuelle.

APLASIE DU TIERS MOYEN DE LA FACE ET LESIONS OCULAIRES

Si, du point de vue anatomique, le tiers moyen de la face, tant osseux que parties molles, est en relation étroite déjà chez le fœtus, avec le système oculaire, telle n'est pas la situation si on envisage le développement embryonnaire de ces constituants.

En effet, les cupules optiques et les placodes cristalliennes sont issues de la paroi latérale du diencephale, et les placodes olfactives sont situées plus antérieurement et induites par les lobes prosencéphaliques.

Pour que ces deux ébauches arrivent dans leur situation anatomique définitive, de nombreux remodelages des bourgeons faciaux, des comblements des fentes faciales, sont indispensables. La complexité des migrations, les modifications vasculaires des arcs aortiques nourrissant ces régions, la susceptibilité des cellules, proliférant rapidement, à tout agent pathogène, peuvent justifier les malformations cliniques.

A cause de l'importance, dans le système de la vision, du support squelettique, il nous semble utile ici de distinguer :

- 1) Les malformations du bulbe oculaire proprement dit, iris, cristallin, rétine.
- 2) Les anomalies secondaires à des dysplasies des structures osseuses, par exemple, une dysplasie des malaïres ou de la pyramide nasale, entraînant un hypertélorisme, ou une obliquité des fentes palpébrales.
- 3) Les malformations des annexes oculaires.

Si l'on considère les trois anomalies dans notre étude de l'association aplasie du tiers moyen et lésions malformatives oculaires, parmi les syndromes déjà décrits au chapitre bec-de-lièvre ou fente palatine et aplasie du tiers moyen, on pourra relever :

*Le cas de COHEN, KNOBLOCH et GORLIN dans le syndrome myopie, décollement rétinien et fente palatine.

*Le syndrome de Waardenburg (dystopia canthorum et aplasie des ailes du nez).

*La dysostose mandibulofaciale, avec la variabilité d'expression de cette affection : obliquité anti-mongoloïde, colobome, atrophie optique, aplasie malaire, aplasie maxillaire parfois. Plusieurs cas montrant cette association ont déjà été présentés précédemment (CERNEA, MOYSON, FOGH-ANDERSEN).

*La très rare affection chondrodysplasia punctata, surtout le type rhizomélisque, est caractérisée par une cataracte congénitale dans 70 % des cas et une aplasie de la pyramide nasale dans 40 % des cas.

*Dans le syndrome de Smith-Lemli-Opitz, on a décrit des malpositions narinaires, des ptoses palpébrales et des cataractes.

*Les patients porteurs d'une trisomie 13 ou d'un syndrome de Meckel peuvent présenter une arhinencéphalie et une microphthalmie sévère.

*C'est aussi le cas des enfants atteints d'une agénésie prémaxillaire, comme celui décrit par WAARBURG et MIKKELSEN.

*Parmi les syndromes de déficits chromosomiques, mentionnons la délétion du bras court du chromosome 4, qui provoquerait un hypertélorisme, un colobome iridien et un profil nasal caractéristique.

*Le syndrome de cryptophtalmie associe colobome des ailes du nez et lésions oculaires. IDE et WOLLSCHLAEGER en ont décrit un cas particulièrement complet présentant, entre autres lésions, un complet recouvrement des globes oculaires par de la peau et un colobome narinaire. La déformation narinaire semble être une constante de ce syndrome.

*Hypertélorisme avec télécanthus, nez partiellement bifide, ou élargissement de la racine nasale. C'est une des associations du syndrome HMC de BIXLER.

*L'hypertélorisme, la microphthalmie, l'hypoplasie des ailes du nez, sont des signes communs aux syndromes de dysostose orodigitofaciale et de dysplasie oculodentodigitale (EIDELMANN, SUGAR).

*Dans les cas d'arhinencéphalie unilatérale, il faut mentionner la publication de CATI, décrivant un cas grave de proboscide de l'angle interne de l'oeil, associé à une aplasie narinaire totale du même côté. D'autres cas semblables furent publiés dès 1884. Curieusement pourtant, les autres cas graves d'arhinencéphalie uni- ou bilatérale, de WICKE, SCHWECKENDIEK et GIFFORD, ne présentent que peu de lésions oculaires. Tout au plus relève-t-on des malformations des canaux lacrymaux (WICKE), un hypertélorisme et une hypoplasie de la fente palpébrale (SCHWECKENDIEK), un hypertélorisme, une microphthalmie et colobome iridien dans les cas de GIFFORD.

*Ida MANN, en 1957, consacre un chapitre de son traité des malformations oculaires à l'arhinencéphalie. Les autres types de lésions oculaires sont l'anophtalmie apparente, la microphthalmie, le colobome iridien ou palpébral, la dysmorphie cristallienne.

*Une année plus tard, WEYERS et THIER décrivent leur syndrome oculovertébral comportant une dysplasie du maxillaire

supérieur, micro/crypto/anophtalmie et une asymétrie faciale, qu'ils estiment pouvoir distinguer de la dysostose mandibulofaciale qui n'affecte pas les yeux et la colonne vertébrale. Leur étude révèle la complexité, grandissante avec les publications, à classer dans un syndrome caractérisé des cas intermédiaires, sans céder à l'envie d'en créer de nouveaux.

De cette énumération, et dans le cadre des diagnostics qui pourraient concerner la petite Milena, retenons la dysostose mandibulofaciale, la dysostose orodigitofaciale et le syndrome oculovertébral.

Ce dernier sera longuement discuté dans l'ultime chapitre de ce mémoire.

MALFORMATIONS FACIALES ET DES EXTREMITES

Même si notre patiente Milena ne présentait que des signes discrets d'atteintes des membres, il nous semble judicieux de reprendre rapidement les syndromes de malformations complexes de la face qui s'associent à des lésions des membres.

Rappelons les observations faites chez Milena :

- Membres supérieurs :
 - éminence thénar et hypothénar hypertrophiques,
 - gros pouce,
 - ongles hyperconvexes.
- Membres inférieurs :
 - position en varus équin modéré,
 - gros orteil, syndactylie cutanée légère des 2^{me} et 3^{me} orteils, clinodactylie 3, 4, 5 des deux côtés,
 - ongles hyperconvexes.

Radiologiquement : retard osseux (-6 mois) et corticales amincies.

S'il est possible d'expliquer les dysmorphies faciales et les grosses malformations des membres, telles qu'on les rencontre dans les graves dysostoses, par une atteinte de l'embryon à plusieurs niveaux mais au même moment, il est plus hasardeux de trouver une cause commune à certaines malformations faciales et aux anomalies de développement des doigts, par exemple.

Pour simplifier la suite de l'étude, une revue groupée des affections de l'os et du collagène, avec incidence sur le développement facial, nous semble indiquée. Ces affections sont surtout :

- La crâniosynostose.
- Le syndrome d'Apert.
- La dysplasie chondroectodermique (ELLIS-Van CREVELD).
- Toutes les achondroplasies et les chondrodystrophies.
- On y joindra aussi les maladies chromosomiques.

*Parmi les dysplasies ectodermiques, signalons que plusieurs auteurs, cités par GORLIN, ont isolé des cas de syndrome EEC : Ectrodactyly, Ectodermal dysplasy, Clefting. Ils présentent de nombreuses anomalies faciales telles que : hypoplasie de l'oreille externe, atrésie des canaux lacrymaux, fentes palatines ou bec-de-lièvre, et des mains et des pieds en "pince de homard". Une description complète de deux cas a été publiée par BYSTROM.

*L'acrocéphalosyndactylie, ou syndrome d'Apert, associe un retard mental, une aplasie du tiers moyen, une fente palatine ou une luvette bifide et des syndactylies des mains et des pieds.

*Un cas de tétraectromélie, crâniosynostose et fente palatine et bec-de-lièvre a été décrit par HERRMANN, FEINGOLD, TUFFLI et OPITZ.

*Chondrodysplasia punctata, et son type rhizomélique, s'accompagne, dans 40 % des cas, d'aplasie du nez, et 5 % des cas, de fentes palatines.

*Le nanisme diastrophique est associé, dans 50 % des cas, à une fente palatine et à d'autres dysplasies faciales.

*Polydactylie, syndactylie, arhinencéphalie et microphthalmie, font partie du syndrome de Meckel ou de la trisomie 13.

*APPELT, GERKEN et LENZ ont décrit un syndrome de fente palatine et bec-de-lièvre, tétraphocomélie et hypertrophie clitoridienne. La fissure faciale est, en général, bilatérale et on note des lésions oculaires.

*Le syndrome "pseudothalidomide", de HERRMANN, associe une grave malformation des avant-bras, une hypoplasie faciale et des lésions oculaires.

*Microcéphalie, oligodactylie et raccourcissement du pouce, associés à une hypoplasie de la crête nasale, un synophrysme, un hirsutisme et une implantation basse des cheveux, dans 18 % des cas une fente palatine, sont des signes du syndrome de Brachmann-De Lange.

Dans les syndromes faciaux avec anomalie des extrémités, on discutera de 6 syndromes rares :

*L'arthroophthalmopathie progressive héréditaire qui conjugue une myopie congénitale, puis un décollement rétinien, parfois une fente palatine, des troubles de l'ossification épiphysaire et une hypoplasie diaphysaire. Atteinte aussi des corps vertébraux.

*Le syndrome bec-de-lièvre, fente palatine, ptérigium poplité, anomalies des doigts, dernièrement revu par PFEIFFER, TUNTE et REINKEN, dont les aspects sont : bec-de-lièvre ou fente palatine dans presque tous les cas, hypoplasie digitale, syndactylie, talipes equinovarus, anomalies cutané-musculaires et quelques signes du syndrome orodigitofacial.

*La cryptophtalmie, décrite plus haut, où l'on retrouve une syndactylie dans 40 % des cas.

*Le syndrome de Larsen : hypoplasie du tiers moyen, fente palatine ou bec-de-lièvre, luxations congénitales des hanches et des coudes, talipes equinovarus ou valgus, doigts filiformes et spatulés.

*Le syndrome de Smith-Lemli-Opitz : multiples anomalies crâniofaciales, syndactylie du 3 et 2 orteils, pied déformé en valgus, clinodactylie du pouce.

*Le syndrome otopalatodigital, caractérisé par une face de boxeur, une fente palatine, une surdité et une dysplasie osseuse généralisée, amenant à une hypoplasie des pouces et des gros orteils, une clinodactylie du 5me doigt et orteil, et d'autres anomalies d'ossification du carpe et du tarse. Ce syndrome est lié au chromosome X.

Les autres cas d'associations membres/face sont des syndromes déjà connus, dont on énumérera seulement les lésions des extrémités.

*Les deux syndromes présentant ces lésions le moins régulièrement sont la dysostose mandibulofaciale et le syndrome HMC, ce dernier pouvant comprendre une syndactylie du 2me et du 3me orteils et une hypoplasie des éminences thénar et hypothénar, comme l'a décrit BIXLER.

En ce qui concerne le syndrome de Treacher-Collins, même si les malformations des membres ne font pas partie de la description classique, il faut constater qu'un certain nombre de cas évidents de dysostose ont présenté de ces malformations dont ROBBINS a dressé la liste. GOLDENHAR signale également des observations de dysostose avec malformations squelettiques.

*Il reste enfin les deux syndromes orodigitofacial et oculodentodigital, dont EIDELMANN résume si bien les signes respectifs : "Two distinct syndromes with some similarities".

Pour GORLIN, le syndrome OFD a comme constantes les lésions faciales et, occasionnellement (14 cas sur 22 syndromes OFD), des malformations distales comme la polydactylie d'un pouce, la syndactylie ou brachydactylie. Aucune lésion des membres inférieurs n'a été décrite dans ce syndrome.

Les deux cas d'EIDELMANN (dysplasie oculodentodigitale) souffraient des affections suivantes :

- Syndactylie des 4me et 5me doigts, camptodactylie de tous les doigts (patient M.M.).
- Syndactylie des 3me, 4me et 5me doigts à gauche et des 4me et 5me doigts à droite, camptodactylie de tous les doigts (patient J.T.M.).

SUGAR décrit les mêmes lésions, syndactylie 4 et 5, camptodactylie bilatérale, ainsi que GILLESPIE dans trois cas très documentés.

Indubitablement, ces malformations des mains sont remarquablement constantes dans le syndrome, tel que MEYER, SCHWICKERATH, GRUTERICH et WEYERS l'ont décrit.

*Il reste le cas récent de KLEIN, TOBLER et KONIG, d'un enfant présentant une dysmorphie oculofaciale avec péromélie et nanisme. Les membres sont très courts, difformes; la radiographie révèle une importante dysplasie osseuse. Il n'y a pas de bec-de-lièvre ou fente palatine, mais une bouche large et des anomalies d'implantation dentaire.

Scrupuleusement, les auteurs renoncent à classer ce cas, en attendant de nouvelles publications qui pourraient lui ressembler.

Au terme de ce long inventaire, nous pouvons constater que les dysplasies osseuses généralisées fournissent un grand choix de malformations faciales très difficiles à comparer aux lésions typiques des syndromes faciaux.

Ces derniers, inversément, associent des atteintes des membres qui sont plutôt situées au niveau de la main, et relativement constantes, comme dans la dysplasie oculodentodigitale.

MALFORMATIONS FACIALES ET COSTOVERTEBRALES

La dernière revue des associations malformatives concerne la face et la colonne vertébrale, comprise dans un large sens.

Rappelons l'affection de Milena S. : fusions costales au niveau thoracique 3-4 à droite, 5-6 à gauche et fossette sacro-coccygienne.

Embryologiquement, la fermeture du tube neural est d'une importance considérable pour assurer la suite du développement. Outre les structures faciales, les dérivés de la crête neurale doivent induire la formation métamérique qui donnera le squelette vertébral. Dès cet instant, il n'est pas surprenant de constater la coexistence de dysplasie faciale et costo-vertébrale telle que méningocèle, spina bifida, fossette sacro-coccygienne, fusion des corps vertébraux, etc.

Dans la littérature, trois affections ont comme constante des dysplasies costo-vertébrales :

Le syndrome oculoauriculovertebral de Goldenhar, où l'on décrit des dermoïdes épibulbaires et des anomalies vertébrales sous forme d'hémivertèbres. De ce syndrome, GORLIN estime pouvoir rapprocher sa macrostomie hémifaciale, pour laquelle il pense que le terme syndrome des 1er et 2me arcs branchiaux est peu judicieux, puisqu'il fait croire que l'affection se limite aux structures faciales, alors que la colonne vertébrale peut être atteinte.

Le deuxième syndrome est celui dit cérébrocosto-mandibulaire, décrit par Mc NICHOLL en 1970, vraisemblablement un syndrome de Pierre Robin associé à une déformation du thorax, des anomalies vertébrales avec "rib gap".

Le troisième est le syndrome oculovertébral de Weyers, sous-syndrome de dysostose mandibulofaciale, sur lequel nous allons revenir plus loin puisqu'il représente une entité très proche de celle que présentait notre patiente Milena.

Les autres affections grevées de dysplasies vertébrales sont :

- la cryptophtalmie, comme dans l'observation de IDE, sous forme de spina bifida occulta;
- la dysplasie spondyloépiphysaire atteignant les membres et la colonne vertébrale, qui est constituée de corps vertébraux de hauteur réduite, de forme ovoïde. La lésion faciale est la fente palatine dans 35 % des cas.
- Enfin, l'anomalie de Klippel-Feil, où l'on peut constater, à part les fentes faciales dans de très nombreux cas, une absence ou une fusion des vertèbres cervicales, ce qui donne l'impression d'une tête implantée directement sur le thorax, et une limitation des mouvements du cou.

Ici s'arrête la reconstitution d'une très longue liste d'associations malformatives faciales, costovertébrales et des extrémités, dont on pourra cependant discuter la ressemblance avec la dysplasie de notre patiente dans les lignes suivantes.

DISCUSSION

Pour essayer de classer dans un syndrome cité le cas de notre petite patiente, il faudrait que ce syndrome comporte au moins une lésion oculaire grave, une aplasie du tiers moyen, la présence, constante ou occasionnelle, d'un bec-de-lièvre ou fente palatine. L'importance diagnostique des appendices préauriculaires, des fusions costales et des syndactylies cutanées légères nous semble moindre, tout en signifiant d'une manière certaine que l'agent ou les agents pathogènes ont agi à plusieurs niveaux ou à plusieurs stades de développement embryonnaire.

Il est évident, d'autre part, que des examens complémentaires invasifs, qui n'auraient pas modifié le pronostic vital de l'affection, n'ont pas été effectués chez cette patiente. Des éléments diagnostiques ont ainsi pu nous échapper qui auraient peut-être transformé notre discussion.

Ces réserves étant faites, nous avons retenu comme syndromes dans lesquels les malformations de notre patiente pouvaient être classées, les suivants :

Syndromes "totaux" :

- * Syndrome d'Apert
- * Syndrome Smith Lemli Opitz
- * Arthroophtalmopathie progressive
- * Syndrome de Meckel
- * Délétion chromosomique 4p

*Syndromes "faciaux"
avec autres lésions :*

- * Syndrome orodigitofacial
- * Syndrome oculodentodigital
- * Syndrome HMC
- * Dysostoses mandibulofaciales
 - syndrome de Waardenburg
 - hemifacial macrostomia
 - syndrome oculovertébral

Nous avons pris la liberté de considérer ces trois derniers syndromes comme des variations du syndrome de Treacher-Collins, bien que respectivement, WAARDENBURG, GORLIN et WEYERS aient avec succès, semble-t-il, tenté d'en tracer les limites individuelles.

Il était logique, même si les lésions faciales étaient cliniquement au tout premier plan, de rechercher une affection qui comprenait la totalité des dysplasies. Ce sont celles que nous avons citées dans le groupe syndromes "totaux".

Le syndrome d'Apert, ou acrocéphalosyndactylie, se concevait, a priori, puisqu'il est décrit comme comprenant une brachycéphalie, un retard mental, difficile à juger à la naissance, et une syndactylie des mains et des pieds. Les lésions associées comprennent un aplatissement du tiers moyen facial et des fentes palatines, luette bifide et palais ogival. Pourtant, il n'est pas fait mention, classiquement, de bec-de-lièvre, d'aplasie nasale et de micro ou anophtalmie.

Dans le syndrome de Smith, Lemli, Opitz, il existe une microcéphalie, un retard mental, une position typique nasale, des ptoses palpébrales, des cataractes parfois, mais notre patiente ne présentait pas de micrognathie et d'épaississement des crêtes dentaires. Les anomalies des membres sont compatibles avec ce syndrome. On n'a pas décrit de patient présentant une aplasie des fosses nasales, ou un bec-de-lièvre. A noter cependant que les caractéristiques de cette maladie sont plus frustes chez la fillette.

L'arthroophthalmopathie progressive héréditaire pourrait entrer en considération dans cette revue puisqu'elle comprend des lésions oculaires, parfois des fentes palatines et des troubles vertébraux, épiphysaires et diaphysaires. Mais nous n'avons pas la notion d'arthropathies chez Milena, la lésion oculaire n'est pas progressive, la lésion du tiers moyen n'est pas mentionnée dans ce syndrome, ni non plus l'existence de bec-de-lièvre.

Une sévère microphthalmie, une microcéphalie, un pavillon de l'oreille anormal, bec-de-lièvre et fente palatine, sont des éléments caractéristiques d'un syndrome de Meckel, mais la polydactylie en est un autre, que ne présente pas notre cas. La syndactylie légère est-elle une forme mineure de polydactylie ? Et que faire de l'aplasie des fosses nasales ? Peut-être penser à la variante du Meckel, connue sous plusieurs noms : dyscrâniopygophalangie, syndrome d'Ulrich-Feichtiger, etc. qui comporte, en plus, une arhinencéphalie, des anomalies cardiaques dont nous n'avons pas connaissance, une polydactylie ou syndactylie, des déformations des pieds en varus ou en valgus, des fentes palatines et becs-de-lièvre ? Mais il est connu que la mort survient communément dans les premiers mois de la vie. En plus, ces enfants ont fréquemment des malformations des viscères, en particulier rénales, et, dans notre cas, une UIV n'a pas révélé d'anomalies des voies urinaires.

Encore plus improbable nous paraît le diagnostic de délétion du bras court du chromosome 4. Disons ici que l'analyse chromosomique était normale dans notre cas. Pourtant, cette délétion se manifeste par un retard de croissance, une déficience mentale, un hypertélorisme, des colobomes iridiens, des fissures préauriculaires, une asymétrie faciale avec bec-de-lièvre ou fente palatine dans presque tous les cas, présence d'une fossette sacrée et des pieds en varus équin. Avec certaines variantes, on retrouve ces caractéristiques dans notre cas. Il manque cependant au status la spasticité et l'hydrocéphalie qui sont parts de cette affection.

Est-on en présence d'une mosaïque avec atteinte préférentiellement localisée au niveau facial ? L'examen chromosomique semble définitivement prouver le contraire.

La même remarque est valable si l'on envisage le diagnostic de trisomie 13, dont les signes pourraient assez bien nous convenir.

Il reste maintenant le large groupe des syndromes de dysplasies faciales accompagnées d'anomalies des extrémités.

Deux d'entre eux comprennent obligatoirement des malformations des membres. Ce sont les deux sujets de l'article de EIDELMANN : la dysplasie oculodentodigitale et la dysostose orodigitofaciale.

Cette dernière, selon PSAUME et GORLIN, est caractérisée par une hyperplasie des freins de la langue, des fissures linguales, des malpositions dentaires. Quelques patients ont présenté des hypoplasies de la base du crâne et du tiers moyen, un hypertélorisme, des malformations digitales (brachydactylie, syndactylie).

Même si plusieurs de ces signes étaient présents dans notre cas, il lui manquait les hypertrophies des freins et, pour autant qu'on puisse en juger sur la radiographie, il n'y avait pas de malpositions dentaires. La petite Milena souffrait en outre d'anophtalmie dont personne, semble-t-il, n'a fait mention dans un cas de dysostose, la lésion oculaire la plus fréquente étant une dystopia canthorum. Pas d'anomalies connues de la colonne vertébrale dans cette affection.

La description classique de dysplasie oculodentodigitale comporte une microphthalmie bilatérale, une camptodactylie du 5^{me} doigt et syndactylie 4 et 5. Chez notre patiente, la syndactylie se trouve entre les 3^{me} et 4^{me} orteils. La lésion oculaire est unilatérale et bien différente d'une microphthalmie. L'hypoplasie des ailes du nez se transforme en aplasie unilatérale, et notre dernier examen buccal montrait des incisives inférieures parfaitement normales.

En ce qui concerne le syndrome HMC (hypertelorism, microtia, clefting) de BIXLER, il nous semble difficile de juger, au vu du peu de cas décrits, l'étendue et la gravité des lésions. Est-il possible d'interpréter un hypertélorisme comme un stade initial d'anophtalmie, la microtie, une variante d'appendices

auriculaires, une ébauche de division du nez comme le début d'une aplasie ? Toujours est-il que les deux cas de BIXLER présentaient, comme le nôtre, une syndactylie des 2^{me} et 3^{me} orteils; hypoplasie thénar et hypothénar chez BIXLER, hyperplasie chez Milena cependant. La radiologie des cas de BIXLER ne révèle rien de semblable à des lésions costales. Le retard mental semblait probable dans les trois cas, de même qu'une certaine surdité, bien qu'elle n'ait pas pu être mise en évidence chez notre patiente. Toutes les trois patientes avaient un bec-de-lièvre ou une fente palatine.

Pour BIXLER, le diagnostic différentiel se limite au syndrome de la fissure faciale médiane et au syndrome otopalatodigital que leurs caractéristiques radiologiques nous ont fait abandonner d'emblée.

Dans le groupe des dysostoses mandibulofaciales, nous avons envisagé :

- le syndrome classique de Franceschetti-Klein, mais nous n'avons pas noté d'obliquité des fentes palpébrales, même si l'anophtalmie a pu masquer cette caractéristique. Il existait bien un colobome palpébral droit, une hypoplasie malaire et maxillaire, mais sur notre téléradiographie la taille de la mandibule était normale. Pour MOYSON, la présence d'un bec-de-lièvre, d'une fente palatine, d'une aplasie des fosses nasales, ne permettent pas l'exclusion de ce syndrome. Nous pensons que la présence de fusions costales, de malformations des extrémités, ne font pas partie de la description classique, pas plus que l'anophtalmie, bien que CERNEA ait décrit un cas d'atrophie optique dans un syndrome de dysostose mandibulo-faciale.

Toujours pour MOYSON, le syndrome de Waardenburg est une variante de la dysostose de Franceschetti, avec ses anomalies associées : synophrisme, mèche blanche, décoloration

de la peau, surdité neurosensorielle, hypoplasie des ailes du nez. De tous ces signes, il ne manquait, dans notre cas, que la mèche blanche et le vitiligo. Mais comment associer à cette description les lésions oculaires et des extrémités ?

En recourant à l'interprétation de GORLIN, qui parle de macrostomie avec microtie unilatérale, associée à une hypoplasie mandibulaire? On cite, comme associations fréquentes, des appendices auriculaires, des malformations de l'oreille externe, des colobomes palpébraux, des anomalies de la colonne vertébrale, des becs-de-lièvre et fentes palatine.

Tout cela pourrait nous convenir fort bien, sauf l'exigence de la macrostomie que ne présentait pas notre patiente et l'absence de malformation des extrémités. Il nous reste à discuter de ce que nous avons jugé le plus susceptible d'être appliqué à notre cas, la forme de dysostose mandibulofaciale que WEYERS a nommée le syndrome oculovertébral. Pour mériter cette dénomination, le cas devait présenter la symptomatologie suivante :

- 1/ Troubles du développement du globe oculaire pouvant aller jusqu'à l'anophtalmie.
- 2/ Malformation de la colonne vertébrale, en particulier cervicale et thoracique, avec des anomalies costales et thoraciques.
- 3/ Scoliose faciale, dysplasie du maxillaire supérieur et des tissus mous sous-jacents, anomalies alvéolaires et malocclusion dentaire.

Avant de conclure, passons en revue les cas qui ont permis à WEYERS de soupçonner l'existence d'une entité différente de la dysostose mandibulofaciale, sans cependant entrer dans les détails de cette remarquable étude.

L'attention de WEYERS a été attirée par la constatation que des cas de dysostose mandibulofaciale unilatérale étaient signalés avec des atteintes non exceptionnelles de l'oeil, du thorax, de la colonne vertébrale.

Un exemple de cet ensemble est le cas 2, de VANNAS qui présentait :

- une anophtalmie à droite, avec hypoplasie des paupières et de l'orbite,
- un lipodermioïde à droite,
- une aplasie de l'oreille externe à droite,
- des appendices préauriculaires à gauche,
- une asymétrie de la bouche,
- des anomalies cervicales et thoraciques.

Le diagnostic posé est celui de forme intermédiaire entre une dysostose mandibulofaciale et un syndrome oculoauriculaire avec anophtalmie.

Au sujet de cette observation, WEYERS dit que si l'on passe en revue ces formes atypiques, on arrive à la conclusion que ces formes ne sont plus accidentelles et qu'elles répondent à une règle bien définie. En effet, il considère que des malformations vertébrales ne sont plus une variante extrême de la dysostose mandibulofaciale, et que chez ces cas, on n'observe plus de colobome palpébral, ni de direction antimongoloïde des fentes palpébrales. En plus, il constate que dans la dysostose, le globe oculaire est généralement épargné. Enfin, dans le syndrome oculovertébral, il n'y a pas de participation malformative du pavillon de l'oreille.

Son cas 2 présente une microphthalmie bilatérale, une fente palpébrale rétrécie, une scoliose faciale, des malformations vertébrales thoraciques.

Son cas 3 est un enfant de 9 mois, avec un retard de développement psychomoteur, une microphthalmie avec hypoplasie des fentes et une hyperplasie du maxillaire supérieur. Au niveau de sa colonne vertébrale, on note de multiples malformations, atteignant aussi les côtes.

On doit remarquer cependant que l'aplasie du tiers moyen, notamment des malaïres, et la présence de bec-de-lièvre ou fente palatine, ne figurent pas dans les descriptions de ce syndrome. Aucun des cas de WEYERS ne présentait non plus d'anomalies cutanées des extrémités.

L'auteur décrit aussi les types de malformations vertébrales que l'on rencontre respectivement dans la dysostose et le syndrome oculovertébral. Si l'anomalie de Klippel-Feil (blocs vertébraux) est la lésion associative typique dans la dysostose, WEYERS a remarqué une tendance, dans son syndrome, à rencontrer des malformations asymétriques avec hypersegmentation plutôt que fusion.

Au sujet du tiers moyen, pour délimiter son syndrome, WEYERS postule une scoliose faciale qui se traduit radiologiquement par une petitesse de l'orbite et une hypoplasie de l'hémiface, condition rarement rencontrée dans la dysostose mandibulofaciale, de même que l'atteinte du maxillaire supérieur.

Dans l'étude de ses propres cas, et de ceux signalés dans la littérature, WEYERS pensé pouvoir donner les limites du syndrome oculovertébral dans la forme citée au début de cette discussion. En reprenant les trois conditions, point par point, nous pouvons affirmer que notre cas y répond parfaitement.

Si l'on examine en détail les cas publiés, nous constatons hélas que la similitude disparaît peu à peu lorsqu'on rappelle que notre patiente présentait un bec-de-lièvre et

une fente palatine, conditions exceptionnelles pour le syndrome oculovertébral, que les pavillons de l'oreille étaient malformés, que l'on trouvait des appendices préauriculaires des deux côtés. On pencherait alors volontiers vers un cas intermédiaire de dysostose mandibulofaciale et de syndrome oculoauriculaire, dont on connaît les dysplasies vertébrales associées. Mais, dans ces deux conditions, on ne trouve qu'exceptionnellement des aplasies du tiers moyen aussi graves que celle de notre patiente, et des atteintes du globe oculaire allant jusqu'à l'anophtalmie.

Il serait logique, dès lors, de retrouver le syndrome oculovertébral, qui présente une lésion maxillaire, mais, selon WEYERS, cette malformation doit être hypertrophique, ce qui n'est pas véritablement le cas de Milena qui souffre d'une hypoplasie marquée du maxillaire supérieur.

Et, à propos des altérations vertébrales et costales, la lésion de notre patiente fait plutôt penser à un bloc costal plutôt qu'à une hypersegmentation, mais celle-ci ne ressemble pas non plus à un Klippel-Feil qui atteint plutôt les vertèbres cervicales et thoraciques hautes.

Enfin, force est de constater, tant dans la dysostose de Franceschetti que dans le syndrome de Weyers, qu'il n'y a pas de lésions des orteils et des doigts, mêmes mineures.

Si nous avons eu bon espoir de faire entrer notre cas dans le cadre de l'une ou l'autre des affections discutées ci-dessus, nous avons dû y renoncer à la lecture de rapports cliniques des cas qui ont permis de tirer les caractéristiques de chacune d'elles. La ressemblance se manifeste, en effet, au moment où les caractéristiques d'un syndrome sont suffisamment élargies pour englober tous les cas qui sont amenés comme preuve de ce syndrome. Mais au même moment, ces caractéristiques recouvrent celles d'un syndrome voisin dont on cherche précisément à faire la distinction. C'est un problème qui relève plus de la logique formelle que de l'art médical.

Enfin, nous ne partageons pas l'avis de WEYERS qui dit : "Il serait peu satisfaisant de se limiter à la description des données cliniques sans discuter la pathogenèse et l'étiologie de ce complexe". Il nous semble téméraire d'envisager une explication embryologique pathogénique alors que la connaissance des phénomènes cliniques est encore à son début en ce qui concerne un si grand nombre de syndromes.

Pour notre cas, le diagnostic nous semble devoir se limiter à sa description clinique : dysostose maxillo-faciale complexe avec anophtalmie, anomalies costales et des extrémités.

La thérapeutique, dans ce cas, se limite à la correction cosmétique et chirurgicale de l'oeil, de l'oreille, du nez et des fissures maxillaires.

Dans cette étude, notre but était limité à la recherche des ressemblances de notre cas avec des syndromes connus. A son terme, nous pensons avoir abouti à un échec quant à la tentative de classification, et souhaitons recevoir de nouvelles descriptions de complexes malformatifs multiples identiques, dans l'espoir de connaître mieux la clinique, la thérapeutique, et peut-être la prophylaxie, ou du moins les conseils génétiques qui s'imposent.

BIBLIOGRAPHIE

- APPELT, J., GERKEN, H. & LENZ, W. Tetraphokomelie mit Lippen-Kiefer-Gaumenspalte und Klitorishypertrophie - ein Syndrom. *Pädiat. Pathol.* 2 : 119. 1966.
- BAIBAK, G. & BROMBERG, B. Congenital midline defects of the midface. *Cleft Pal. J.* 3 : 392-401. 1966.
- BIXLER, D. CHRISTIAN, J.C. & GORLIN, R.J.. Hypertelorism, microtia and facial clefting. A new inherited syndrome. *Am. J. Dis. Child.* 118 : 495, and *Birth Defects* 5 (2) : 77. 1969.
- BOCK, R.H. Ein Fall von epibulbärem Dermolipom mit Missbildungen einer Gesichtshälfte. Diskordantes Vorkommen bei einem eineiigen Zwillingsspaar. *Ophthalmologica*, 122 : 86. 1951.
- BURIAN, F. *Acta Univ. Carol (Praha)*, 1957, cit. in : BURIAN, F. *Chirurgie der Lippen- und Gaumenspalten*. Verlag Volk und Gesundheit. Berlin. 1963.
- BYSTROM, E.B. and coll. The syndrome of ectrodactyly, ectodermal dysplasia and clefting. *J. Oral Surg.* 33 (3) : 192-8. 1975.
- CATI, P. Contributo clinico allo studio della arhinencefalia unilaterale associata a malformazioni oculari. *Boll. Oculist.* 44 : 3-16. 1965.
- CERNEA, P. & CORNEA, I. Atrophie optique congénitale dans la dysostose mandibulofaciale. *Rev. med. chir. soc. med. nat. Iasi.* 76 : 427-32. 1972.
- CHEATLE, A.H. A case of congenital malformation of auricle and meatus. *Proc. Roy. Soc. Med.* 4 : 25, 1910-11.
- COHEN, C. Dermoids of conjunctiva. *Med. J. of Australia* 2 : 360. 1924.
- COHEN, M.M. Jr, KNOBLOCH, W. & GORLIN, R.J. A dominantly inherited syndrome of hyaloideoretinal degeneration, cleft palate and maxillary hypoplasia (Cervenka syndrome). *Birth Defects* 7 (7) : 83. 1971.
- COHEN, M.M. Jr & al. A new syndrome with hypotonia, obesity, mental deficiency and facial, oral, ocular and limb anomalies. *J. Pediatrics* 83 : 280-4. 1973.

- COLLOMB, A. Contribution à l'étude des tumeurs congénitales (dermoïdes) de la conjonctive et de la cornée. Arch. d'opht. 25 : 377. 1905.
- DANTAS, A.M. & coll. Anoftalmia e Labio leporino bilateral. Rev. Bras. Oftalm. 30 : 27-30. 1971.
- DELANEY, W.V., PODEDWORNEY, W. & HAVENER, W.H. Inherited retinal detachment. Arch. Ophthalm. 69 : 44. 1963.
- DUDDING, B.A., GORLIN, R.J. & LANGER, L.O. The oto-palato-digital (OPD) syndrome. A new symptom-complex consisting of deafness, cleft palate, characteristic facies and a generalized bone dysplasia. Am. J. Dis. Child. 113 : 214. 1967.
- DUGGAN, J.W., & HASSARD, D.T.R. Familial microphthalmos. Tr. Canad. Ophth. Soc. 24 : 210. 1961.
- DUYSE, D. van. Macrostomes congénitaux avec tumeurs pré-auriculaires et dermoïde de l'oeil. Annales de la Soc. Méd. de Gand 60 : 141. 1882.
- EIDELMAN, E. & al. Orodigitofacial dysostosis and oculodentodigital dysplasia. Oral Surg. 23 : 311-9. 1967.
- FOGH-ANDERSEN, P. Rare clefts of the Face. Acta Chir. Scand. 129 : 275-81. 1965.
- FRANCESCHETTI, A. & KLEIN, D. The mandibulo-facial dysostosis : a new hereditary syndrome. Acta Opht. 27 : 143-224. 1949.
- FRANCOIS, J. Syndrome malformatif avec cryptophtalmie. Acta Genet. Med. (Roma) 18 : 18. 1969.
- FREIRE-MAIA, N. A new recognized genetic syndrome of tetramelic deficiencies, ectodermal dysplasia, deformed ears and other abnormalities. Am. J. Hum. Genet. 22 : 370. 1970.
- GIFFORD, G.H. Congenital absence of the nose and nasopharynx. Plast. and Reconst. Surg. 50 (1) : 5-11. 1972.
- GILLESPIE, F.D. A hereditary syndrome : dysplasia oculodentodigitalis. Arch. Ophth. 71 : 187. 1964.
- GOLDENHAR, M. Associations malformatives de l'oeil et de l'oreille. Thèse No 2 080, Genève, 1952, Méd. et Hygiène. J. Génét. hum. 1 : 243-282. 1952.

- GORLIN, R.J. & CERVENKA, J. Syndromes of facial clefting. Scand. J. Plast. Reconst. Surg. 8 : 13-25. 1974.
- GORLIN, R.J. & PSAUME, J. Orodigito-facial dysostosis. A new syndrome. Jour. Ped. 61 (4) : 520-530. 1962.
- HERRMANN, J. FEINGOLD, M. TUFFLI, G.A. & OPITZ, J.M. A familial dysmorphogenetic syndrome of limb deformities, characteristic appearance and associated anomalies : the "pseudothalidomide" or "SC-syndrome". Birth Defects 5 (3) : 81. 1969.
- IDE, C.H. & WOLLSCHLAEGER, P.B. Multiple congenital abnormalities associated with cryptophtalmia. Arch. Ophthal. 81 : 640. 1969.
- INOUE, M. Ein seltener Fall von beiderseits symmetrischem Limbusdermoid mit Hasenscharte und Wolfsrachen. Chuo-Ganka-Iho, 30, 17, 1938 (japonais). Zentralbl. f. gesam. Ophth. 42 : 303. 1939.
- KLEIN, D., TOBLER, R. & KONIG, H. Dysmorphie oculo-faciale avec péromélie et nanisme : une nouvelle variante de dysplasie généralisée. Méd. et Hyg. 33 : 1481-1483. 1975.
- LANNELONGUE, O.M. & MENARD, V. Affections congénitales. Paris, Asselin et Houzeau, 1891, Tome I.
- MAC COLLUM, D.W. The lop ear. J.A.M.A. 110 : 1427. 1938.
- MAC KENZIE, D. Congenital deformity of the left tragus and corresponding half of face. Proc. Roy. Soc. Med. 7 : 67. 1913-14.
- MAC NICHOLL, B. & al. Cerebro-costomandibular syndrome. A new familial developmental disorder. Arch. Dis. Childh. 54 : 421. 1970.
- MANN, I. Developmental abnormalities of the eye. 2nd ed. London. 1957.
- MEYER-SCHWICKERATH, G. & GRUTERICH, E. Mikrophthalmus mit Dyskranie und Dysphalangie. Acta Genet. 7 : 277. 1957.
- MILLER C.S. & MILLER, K.F. Supernumerary ears. Report of three cases. Arch. of Dermatol. and Syph. 60 : 601. 1949.
- MOYSON, F. & JEANTY, M. Malformations rares de la face. Arch. Franc. Pédiatr. 21 : 939-955. 1964.
- OPITZ, J. & HOWE, J.J. The Meckel syndrome (Dysencephalia splanchnocystica, the Gruber syndrome). Birth Defects 5 (2) : 167. 1969.

PANAS, Ph. *Maladies des yeux*. Paris, G. Masson, 1894, Tome II, p. 267.

PAUFIQUE, L., ETIENNE & MOREAU, P.G. Un cas de dysostose mandibulofaciale (syndrome de Franceschetti) avec dermoïde de la cornée. *Bull. Soc. d'Opht.* 5. 1952.

PFEIFFER, R.A, TUNTE, W & REINKEN, M. Das Kniepterygium-Syndrom. Ein autosomal-dominant vererbtes Missbildungssyndrom. *Z. Kinderheilk.* 108 : 103. 1970.

ROBBINS, D. La dysostose mandibulofaciale. *Journal de Génétique* 12 (1/2) : 1-51. 1963.

SCHOENENBERG, H. Kryptophthalmus-Syndrom. *Klin. Pädiat.* 135 : 165. 1973.

SCHWECKENDIEK, W. & HEIN, J. Seltene Nasenfehlbildungen : einseitige Aplasie in Kombination mit Gaumenspalten. *H.N.O.* 21 : 73-76. 1973.

SMITH, D.W., LEMLI, L. & OPITZ, J.M. A newly recognized syndrome of multiple congenital anomalies. *J. Pediat.* 64 : 210. 1964.

STARK, R.B. Development of the cleft lip nose. *Plast. & Reconst. Surg.* 51 : 413-15. 1973.

STICKLER, G.B. & PUGH, D.G. Hereditary progressive arthro-ophthalmopathy. II. Additional observations on vertebral anomalies, a hearing defect and a report of a similar case. *Proc. Mayo Clin.* 42 : 495. 1967.

SUGAR, H.S. 1968. The cryptophthalmos-syndactyly syndrome. *Am. J. Ophthal.* 66 : 897. 1968.

Van der HOEVE, J. Demonstraties : Dermoid en Lipodermoid. *Nederl. Tijdsch. v Geneesk.* 83 : 5003. 1939.

VANNAS, S. La dysostose mandibulofaciale associée à des malformations oculaires particulières. *J. Génét. hum.* 4 : 234-255. 1955.

WAARDENBURG, P.J. & NAVIS, N. *Nederl. Tsch. Geneesk.* 92 : 3455. 1948. *Acta Genet. et Statist. Medica* 1 : 219-244. 1949.

WARBURG, M. & MIKKELSEN, M. A case of 13-15 trisomy or Bartholin-Patau's syndrome. *Acta Ophtal.* 41 : 321. 1963.

WEYERS, H. & THIER, J.C. Malformations mandibulofaciales et délimitation d'un "syndrome oculovertébral". *J. Génét. hum.* 7 : 143-173. 1958.

WICKE, W. Aplasie einer Nasenhälfte. Msch. Ohr. hk. 106 : 438-441. 1972.

WIECHMANN, A. Bericht über die in den Jahren 1893 bis 1. Juli 1912 in der königlichen Universitäts-Poliklinik für Ohren-, Nasen- und Halskrankheiten in Göttingen beobachteten angeborenen Missbildungen des äusseren Ohres. These, Göttingen. 1912.

ZINN, S. Cryptophthalmia. Amer. J. Ophthal. 40 : 219-223. 1955.

ACHEVE D'IMPRIMER
EN DUPLICATION OFFSET
PAPETERIE DE PLAINPALAIS
H. RIEDWEG
GENEVE (SUISSE)
NOVEMBRE 1977

